

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, A23L 1/275, 1/308, A61K 35/78, 45/06		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/20242
			(43) Date de publication internationale: 29 avril 1999 (29.04.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02232		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Date de dépôt international: 16 octobre 1998 (16.10.98)			
(30) Données relatives à la priorité: 97/13258 17 octobre 1997 (17.10.97) FR			
(71) Déposants (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LABORATOIRE BIO SPHERE 99 [FR/FR]; ZA de Chazaleix, Rue de l'Industrie, F-63730 Les Martres de Veyre (FR). INSTITUT PHYTOCEUTIC [FR/FR]; 37, rue Albert Einstein, Z.I. La Palud, F-83600 Frejus (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): DUBOURDEAUX, Michel [FR/FR]; 32, boulevard André Boste, F-63270 Ville Comte (FR). VERNEAU-GUIMET, Bernadette, Elisabeth, Fernande [FR/FR]; Résidence Les Pins Maritimes, Bâtiment A, Rue Priol et Laporte, F-83600 Frejus (FR).			
(74) Mandataires: COLOMBET, Alain etc.; Cabinet Lavoix Lyon, 62, rue de Bonnel, F-69448 Lyon Cedex 03 (FR).			

(54) Title: COMPOSITIONS BASED ON PLANT EXTRACTS

(54) Titre: COMPOSITIONS A BASE D'EXTRAITS DE VEGETAUX

(57) Abstract

The invention concerns a composition comprising at least heteropolysaccharide such as pectin and a compound selected from the group consisting in carotenoids, in particular lycopene, and glucosinolate and/or sulphoraphane and mixtures thereof. The compositions are useful in medicine, dietetics and cosmetics, in particular for their curative and preventive properties relative to heavy metals and their anti-oxidant, anti-radical activity and their activity in stimulating cell turnover.

(57) Abrégé

Composition comprenant au moins un hétéropolysaccharide du type pectine et un composé choisi dans le groupe consistant en caroténoïdes, notamment lycopène, et glucosinolate et/ou sulphoraphane et mélanges de ceux-ci. Applications médicales, diététiques et cosmétiques, notamment grâce à leurs propriétés curatives et préventives vis-à-vis des métaux lourds, anti-oxydante, anti-radicalaire et leur action favorable sur la régénération cellulaire.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun			PT	Portugal		
CN	Chine	KR	République de Corée	RO	Roumanie		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SE	Suède		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapour		
EE	Estonie	LR	Libéria				

COMPOSITIONS A BASE D'EXTRAITS DE VEGETAUX

La présente invention concerne des compositions, notamment à visées diététique (complément alimentaire), cosmétique ou médicale, à base de produits naturels, c'est-à-dire de produits se rencontrant dans des végétaux ou extraits de tels végétaux.

On assiste actuellement à un développement considérable dans ce domaine sur la base de composés très divers.

Les pectines de fruits sont utilisées depuis longtemps comme gélifiants ou épaississants dans l'industrie alimentaire. Par ailleurs, on sait maintenant que les pectines sont capables de lier les métaux lourds et leurs radionucléides et d'en assurer l'excration hors du corps.

Les caroténoïdes sont aussi connus et utilisés pour leurs propriétés pigmentaires et anti-oxydantes (anti-radicaux libres) dans le domaine des crèmes et compléments cosmétiques (gélules par exemple) solaires. On peut citer l'alpha- et le bêta-carotène et le lycopène, le plus puissant de ces composés, qui est extrait de la tomate (oléorésine de tomate).

Le brocoli et ses extraits sont connus pour leurs propriétés favorables dans la carcinogénèse et la dégénérescence des cellules.

GB-B-1 041 890 décrit des émulsions utilisables en médecine humaine, par exemple comme véhicule pour l'administration de substances médicamenteuses par le biais de l'alimentation. Ces émulsions peuvent comprendre d'une part une substance telle qu'une vitamine liposoluble, un dérivé liposoluble d'une vitamine hydrosoluble, une caroténoïde ou leurs mélanges, et d'autre part un émulsifiant non ionique et un agent mouillant ionique, la phase aqueuse pouvant comprendre un hydrocolloïde tel que la pectine.

SU-A-1 786 531 décrit une boisson réalisée à partir de jus de plusieurs fruits et pouvant donc contenir entre autres choses du carotène et de la pectine.

M. Yu Tamova et al. (Database FSTA, International Food Information Service (IFIS), Frankfurt/Main, Allemagne, 97-1-02-a0017, XP 002071238) ont

étudié la capacité de diverses solutions de pectine à fixer le nickel et le plomb. Les auteurs rapportent que l'ajout d'une solution de carotène n'affecte pas de manière significative la fixation du nickel et du plomb. L'objectif est le développement de compositions diététiques pour la fixation des métaux lourds

5 La déposante a trouvé de manière surprenante et inattendue que les pectines pouvaient être très avantageusement combinées à des caroténoïdes, en particulier le lycopène, ou à du brocoli ou des extraits de brocoli, et de préférence à ces deux types de composés, et que cette combinaison permettait aux différents composés d'assurer leurs fonctions ci-dessus (fixation et élimination des métaux
10 lourds, action anti-oxydante et anti-radicalaire et action bénéfique sur la régénération cellulaire) dans des conditions plus favorables que lorsqu'ils sont seuls.

15 La déposante s'est en effet aperçue que les pectines favorisaient la disponibilité et le transport des composés associés, si bien que l'efficacité individuelle des différents composés s'en trouve accrue. Sur le plan diététique et médical, la combinaison administrée par voie orale permet un meilleur transport et une meilleure bio disponibilité des composés associés (caroténoïde et/ou brocoli ou extrait). Sur le plan cosmétique, l'association agit de façon synergique
20 sur les agressions contre les cellules de l'épiderme par la pollution et les rayons solaires.

La présente invention a donc pour objet une composition, notamment à visées diététique, médicale ou cosmétique, comprenant au moins un hétéropolysaccharide, de préférence estérifié, notamment un acide polygalacturonique ou ester, de préférence une pectine, et un composé choisi dans le groupe consistant en caroténoïdes, de préférence lycopène, et glucosinolate et/ou sulphoraphane, notamment extrait végétal, en particulier de crucifère, de préférence du brocoli, en contenant, et mélanges de ceux-ci.
25

Les compositions selon l'invention ont une excellente action préventive vis-à-vis de l'action des polluants tels que notamment les métaux lourds (notamment mercure, plomb, arsenic, cadmium) et leurs radionucléides. Des essais in vitro ont
30

en particulier démontré un effet protecteur vis-à-vis des métaux tels que arsenic et cadmium pouvant dépasser 80 % et atteindre 100 %. Des essais *in vivo* chez le rat ont aussi démontré un effect protecteur préventif et curatif très élevé vis-à-vis du mercure.

5 Selon le mode de réalisation préféré de l'invention, la composition comprend les trois types de composés.

La déposante a trouvé que l'invention s'étend, vis-à-vis de la fonctionnalité pectine, aux hétéropolysaccharides, de préférence estérifiés à des degrés divers, à des mélanges de tels composés, par exemple de degrés 10 d'estéification divers, et parmi ces hétéropolysaccharides, de préférence aux acides polygalacturoniques et leurs esters auxquels appartiennent les pectines. De préférence, il s'agit d'esters méthyliques, éthyliques ou propyliques.

En ce qui concerne le brocoli ou extrait de brocoli, les composés primordiaux sont les glucosinolates, se rencontrant notamment dans les 15 crucifères, et susceptibles de se transformer en sulphoraphanes.

L'invention s'étend donc à l'utilisation des glucosinolates et sulphoraphanes, d'extraction ou de synthèse, y compris produits par des microorganismes, ainsi qu'aux plantes ou extraits de plante en contenant, notamment crucifères ou extraits de crucifères, de préférence brocoli ou extrait 20 de brocoli.

Les caroténoïdes et leurs dérivés sont utilisables. On préférera le lycopène.

Les compositions selon l'invention peuvent comprendre au moins un extrait végétal incluant l'un au moins des composés choisis dans le groupe 25 hétéropolysaccharide, caroténoïde, glucosinolate et/ou sulphoraphane. Ces compositions peuvent donc être formées, en ce qui concerne les composés de l'invention, partiellement ou exclusivement d'extraits végétaux.

Dans tous les cas, les produits naturels d'extraction peuvent être supplémentés ou remplacés par les produits similaires de synthèse, y compris 30 produits par des microorganismes. L'invention entend aussi couvrir tous les

dérivés et composés équivalents aux composés selon l'invention qui en conservent les propriétés utilisées ici.

Les compositions selon l'invention se présentent de préférence sous les formes suivantes:

- 5 - pour une application thérapeutique ou non thérapeutique, e.g. diététique, de préférence par voie orale : sous forme liquide ou sèche ou toute autre forme intermédiaire comprenant toutes formes extractives desdits composants : extrait fluide, lyophilisat, atomisat, poudre de plantes ; formulé par exemple en gélules, boissons, comprimés, etc.
- 10 - pour une application cosmétique : voie topique ou transcutanée, pour une distribution épidermique, ou application bucco-dentaire.

Tout excipient pouvant être utilisé par l'homme de l'art pour la réalisation de formules aqueuses solides ou liquides, ou émulsions de tout type (E/H, H/E, ou émulsion triple), peut être utilisé dans le cadre de la présente invention.

- 15 Les compositions bi-composants comprennent avantageusement en % :
- de 40 à 90, de préférence de 60 à 80 d'hétéropolysaccharide, e.g. pectine, et
 - de 10 à 60, de préférence de 20 à 40 d'extrait contenant du lycopène, (un tel extrait contient de 3 à 6 % de lycopène), ou
 - de 10 à 60, de préférence de 20 à 40 d'extrait contenant glucosinolate et/ou
- 20 sulphorophane, e.g. extrait de brocoli (un tel extrait contient de 2000 à 5000 ppm/kg).

En cas de composition à trois composants, on a avantageusement en %:

- de 40 à 90, de préférence de 60 à 80 d'hétéropolysaccharide, e.g. pectine, et
- de 1 à 20, de préférence de 5 à 10 d'extrait contenant du caroténoïde, e.g. lycopène, (un tel extrait contient de 3 à 6 % de caroténoïde), et
- de 5 à 40, de préférence de 10 à 35 d'extrait contenant glucosinolate et/ou sulphorophane, e.g. extrait de brocoli (un tel extrait contient de 2000 à 5000 ppm/kg).

La présente invention a vocation à s'appliquer à la fois au domaine thérapeutique et au domaine non thérapeutique en fonction des règlementations

en vigueur, des modes d'utilisation et des doses administrées. Elle peut notamment être utilisée dans le domaine non thérapeutique à la fois en cosmétique et en diététique, l'objectif étant alors essentiellement préventif et l'usage laissé au libre choix de l'utilisateur. Dans ce cas de figure, on peut 5 envisager des compositions diététiques, notamment à base exclusivement ou partiellement d'extraits de végétaux, ou dans le domaine cosmétique sous forme de pommades et analogues appliquées sur la peau, ou sous forme de produits d'hygiène bucodentaire, tels que dentifrice, solution dentaire, etc. Dans le domaine thérapeutique, ces compositions pourront être utilisées en traitement 10 curatif, par exemple en cas d'intoxication aux métaux lourds, ou également à titre préventif dans un contexte médical chez des sujets à risque, comme les personnes travaillant au contact de métaux lourds (e.g. dans l'industrie des peintures) ou dans les centrales nucléaires.

La présente invention a donc également pour objet l'utilisation des 15 compositions selon l'invention, de préférence tri-composants, pour la préparation d'un médicament, par exemple d'un médicament destiné à piéger les métaux lourds notamment plomb, mercure, cadmium, nickel et leurs radionucléides, tout particulièrement le mercure.

L'invention a donc également pour objet un tel médicament, e.g. destiné 20 à piéger les métaux lourds et leurs radionucléides, notamment le mercure, comportant une composition selon l'invention, de préférence tri-composants, et un excipient pharmaceutiquement acceptable, notamment pour une administration par voie orale, cet excipient pharmaceutique pouvant être tout excipient usuel, notamment solide ou liquide, de préférence adapté à une administration par voie 25 orale. Il pourra notamment s'agir de granulés, ou toute autre forme solide ou liquide, comprenant de 15 à 40 %, notamment de 20 à 30 %, e.g. 25 % de composition bi- ou tri-composants telle que décrite ci-dessus, et un excipient QSP100.

L'invention a encore pour objet une méthode de traitement thérapeutique, 30 curatif ou préventif, de préférence curatif, notamment destinée à piéger les

métaux lourds et leurs radionucléides, comprenant l'administration d'un tel médicament.

Le médicament pourra être administré notamment à raison de 8 à 30 g de composition bi- ou tri-composants par jour, de préférence de 15 à 25 g/j.

5 L'invention a également pour objet l'utilisation des compositions selon l'invention pour la préparation de préparations cosmétiques externes, notamment pour leur action anti-oxydante et anti-radicalaire ainsi que leur action bénéfique sur la régénération cellulaire.

10 Elle a donc également pour objet une telle préparation cosmétique externe comprenant une composition selon l'invention et un excipient cosmétique approprié notamment adapté à une application topique, en particulier sous forme de lotion, pommade, crème corporelle, etc.

15 Elle a aussi pour objet l'utilisation des compositions selon l'invention pour la préparation de produits cosmétiques d'hygiène buccodentaire, en particulier bains de bouche, dentifrices, solutions ou gels dentaires, notamment pour piéger les métaux lourds, en particulier le mercure contenu dans les amalgames dentaires.

20 Elle concerne donc aussi ces produits cosmétiques d'hygiène buccodentaire comprenant une composition selon l'invention et les excipients habituels du type de produit concerné (e.g. bain de bouche, dentifrice, solution ou gel dentaire). L'incorporation des compositions selon l'invention, à titre de principe actif associé, dans des produits d'hygiène buccodentaire entre aussi dans le cadre de la présente invention.

25 Elle concerne encore une méthode de traitement cosmétique comprenant l'application externe ou buccale à l'homme, d'un produit cosmétique externe ou d'hygiène buccodentaire selon l'invention.

30 L'invention a également pour objet l'utilisation des compositions selon l'invention pour la préparation de produits diététiques, en particulier compléments alimentaires, pour toutes les actions bénéfiques qui ont été citées ci-dessus et ces produits seront alors de préférence sous la forme de compositions orales,

liquides ou solides. L'utilisation diététique vise essentiellement à mettre à profit les propriétés préventives des compositions selon l'invention, e.g. vis-à-vis des métaux lourds et leurs radionucléides, et action anti-oxydante et anti-radicalaire.

L'invention a donc également pour objet des produits diététiques comportant une composition selon l'invention et éventuellement un excipient approprié pour une administration par voie orale. L'incorporation des compositions selon l'invention, à titre de principe actif associé, dans des produits diététiques, notamment compléments alimentaires, entre aussi dans le cadre de l'invention.

Elle a aussi pour objet la méthode consistant à administrer, notamment par voie orale, à l'homme, un tel produit diététique.

De préférence, les produits diététiques sont administrés par voie orale à raison de moins de 8 g/j, e.g. de 1,5 à 6 g, notamment de 1,5 à 3,5 g, de composition bi-ou tri-composant, de préférence à base essentiellement d'extraits végétaux comme vu ci-dessus, par jour, notamment réparti en plusieurs prises journalières. Par exemple, l'on prend, par jour, de 3 à 6 gélules de 300 à 400 mg, la dose journalière pouvant être portée à 15 gélules.

De préférence, les produits cosmétiques sont appliquées sur la zone à traiter à raison de 10 à 100 mg par application, à raison notamment de 2 à 3 applications par jour.

Suivant une particularité de l'invention, les propriétés de formation de réseau des hétéropolysaccharides et notamment des pectines peut être mise à profit dans d'autres combinaisons de composés actifs pour favoriser leur bio disponibilité et leur transport. L'invention a donc aussi pour objet une telle utilisation de ce type de composé pour la réalisation notamment de compositions diététiques, cosmétiques ou médicales. Elle a aussi pour objet toute composition diététique, cosmétique ou médicale comprenant ce type de composé encapsulant un ou plusieurs autres composés actifs.

La présente invention va être maintenant décrite plus en détail à l'aide de modes de réalisation pris à titre d'exemples non limitatifs.

Exemple 1: Sources de composés

La pectine peut être issue de tout végétal en contenant, en particulier pomme, citrus, par les techniques connues. On peut aussi utiliser les pectines disponibles dans le commerce, en particulier celles vendues par Herbstreith & 5 Fox, notamment la pectine vendue sous la dénomination Pectin Classic AU 701.

On peut aussi utiliser un extrait végétal, e.g. de pomme ou de citrus, contenant naturellement de la pectine que l'on peut enrichir par un apport de pectine purifiée ou synthétisée.

Le lycopène ou psi-carotène (CI n° 75125, E160(d) (trans), CAS n° 502-10 65-8) est extrait de la tomate selon les méthodes connues de l'homme du métier.

On peut aussi utiliser un extrait végétal, notamment de tomate, contenant naturellement du lycopène que l'on enrichit par un apport de lycopène ou autre caroténoïde purifié ou synthétisé.

15 Suivant un mode préféré, le brocoli frais est traité par cryogénie, puis lyophilisé.

Pour la synthèse du sulphoraphane (CAS 4478-93-7), voir e.g. J. K. Whitesell et al., J. Org. Chem. 1994, 59, 597-601.

A noter que le brocoli est aussi une source de bêta-carotène et donc que 20 l'utilisation d'un extrait approprié de brocoli va avantageusement supplémenter la composition selon l'invention en caroténoïde.

De même, l'on pourra choisir de mettre à profit les autres composés chimiques compris dans le brocoli et connus comme ayant une activité anti-carcinogène ou contre la dégénérescence cellulaire : flavonoïdes et dérivés 25 polyphénoliques, autres dérivés de glucosinolates (e.g. glucobrassicine), S-méthylcystéine sulfoxide et ses dérivés.

De manière générale, pour le caroténoïde, notamment le lycopène, et le brocoli, on préférera utiliser des extraits naturels de végétaux, suivant le procédé décrit ci-après.

Procédé d'obtention :

Le brocoli est un légume appartenant à la famille des crucifères, qui renferme des substances très sensibles au phénomène d'oxydoréduction ainsi qu'au phénomène de lyse enzymatique. Comme ses consoeurs de la famille des crucifères, il a la particularité de contenir des glucosides soufrés (glucosinolates) qui sous l'attaque de certaines enzymes (myrosinases, catalases) transforment ce composé en isothiocyanates ou dérivés (sulphoraphanes) qui sont responsables de l'odeur très caractéristique de cette famille. Ces composés sont très volatils et s'oxydent rapidement, rendant inefficace toute préparation de plante sèche.

La déposante a pu mettre au point un procédé d'obtention approprié.

Le principe de ce procédé d'obtention consiste à :

- utiliser du brocoli frais et à le congeler de façon à éclater les cellules
- prébroyer ce végétal dans un appareil approprié
- effectuer un cryobroyage en utilisant toute source cryogénique, e.g. azote liquide
- on obtient une poudre micronisée qui est ensuite lyophilisée.

La poudre de brocoli est ensuite récupérée et mélangée aux autres ingrédients de la préparation.

L'eau d'évaporation du piège frigorifique du lyophilisateur est ensuite récupérée, elle est concentrée par osmose inverse à une température ne dépassant pas 15°C. Le volume de solution concentrée est ramené à la proportion de 1/100 (1 litre de concentré pour 100 litres d'eau osmosée).

Cette eau renferme une partie des substances volatiles de la plante ; elle est ensuite réintroduite dans la préparation finale selon le procédé décrit ci-dessous.

Préparation du mélange final :

Le mélange de pectines de diverses estérifications est effectué dans un mélangeur à bandes (type Comia Fao) ou tout autre type de mélangeur ; lorsque

10

le mélange est homogène, on ajoute par petites fractions l'oléorésine de tomate, puis l'eau osmosée de brocoli. Cette adjonction a la particularité de créer un réseau au niveau de la fibre qui très avantageusement conduit à une encapsulation des substances actives (ce qui permet notamment d'assurer la biodisponibilité des composés additionnés (e.g. caroténoïde et/ou glucosinolate et/ou sulphoraphane, etc.) et leur transport) ; on rajoute ensuite la poudre de brocoli lyophilisée, puis en final une substance type silice colloïdale (e.g. AEROSIL) permettant de déshydrater la préparation.

Le mélange ainsi préparé est prêt pour les différentes applications.

10

Exemple 2 : Composition diététique

Produit à action anti-radicalaire

	%
Pectines de degré d'estérification variable	65
Extrait concentré de tomate	10
Lyophilisat de brocolis	20
Concentré de carotte crue	2
Extrait de rosa gallica	2
Poudre d'acérola	1

20

Exemple 3 : Composition diététique

Produit à action dépolluante

	%
Pectines de degré d'estérification variable	65
Extrait concentré de tomate	10
Lyophilisat de brocolis	25

25

Exemple 4 : Composition diététique

Produit à visée hypcholestérolémiante

30

%

II

Pectines de degré d'estérification variable	65
Extrait concentré de tomate	5
Lyophilisat de brocolis	15
Inuline	15

5 **Exemple 5 : Composition cosmétique**

Produit à action dépolluante et protecteur cellulaire

		%
Eau		QSP 100
Carbomer		0,5
10 Gomme xanthane		0,7
Glycérine		5
Mélange d'esters de parahydroxybenzoate		0,5
Pectines de degré d'estérification variable		3,25
Extrait concentré de tomate		0,5
15 Lyophilisat de brocolis		1,25
Fragance		0,2

20 **Exemple 6 : Composition de produit d'hygiène bucodentaire (dentifrice)**

Eau	QSP 100
Glycérine	25
Silice	22
Fluorure de sodium	0,22
25 Saccharine	0,1
Menthane	0,05
Pectine de degrés d'estérification divers	1,625
Extrait concentré de tomate	0,250
Extrait de brocolis	0,625
30 Sodium lauryl sulfate	0,2

Conservateur 0,5

Exemple 7 : Effet d'une composition selon l'invention sur la toxicité du mercure chez le rat.

5 On a évalué les propriétés préventives et curatives d'une composition selon l'invention (comprenant 70,8 % de pectine, 5,2 % d'extrait concentré de tomate et 24 % de lyophilisat de brocolis) vis-à-vis du mercure chez le rat. Les propriétés préventives ont été évaluées en administrant simultanément HgCl_2 et la composition. Les propriétés curatives ont été évaluées en administrant HgCl_2 seul aux rats pendant 2 semaines, puis en traitant par la composition pendant les 10 2 semaines suivantes.

Groupe	Nombre de rats et sexe		Produit	Dose mg/kg/j	Volume ml/kg/j
	Mâles	Femelles			
1	6	6	Placébo	0	10
2	6	6	HgCl_2	5 mg	10
3			Composition + HgCl_2	120 mg + 5 mg	10
4	6	6	HgCl_2 (2 semaines) puis Composition (2 semaines)	5 mg 120 mg	10

Durée de traitement : 28 jours.

15 On a administré des doses de mercure non léthales et il n'a pas été constaté de mortalité directe. Il a été par contre constaté une mortalité lors d'anesthésies pratiquées sur certains rats non traités par la composition. La composition a par contre protégé les rats traités ; l'action du mercure sur

l'anesthésie a été inhibée par la composition.

On a mesuré les concentrations sanguines en mercure à J15 pour les animaux des groupes 2 et 3, puis à J28 pour les animaux des 4 groupes. Les valeurs moyennes sont données ci-après :

5 - à J 15 :

Groupe 2 : 308,0 µg Hg/l

Groupe 3 : 147,33 µg Hg/l

soit une réduction de 51,47 % en présence de la composition selon l'invention (significance p< 0,001)

10

- à J 28 :

Groupe	1	2	3	4
Hg(µg/l)	51,9	239,66	164,6	65,54
% par rapport au placébo	-	+ 361,7 %	+ 217,1 %	+ 26,28 %
% par rapport au groupe 2	-	-	- 39,97 %	- 92,73 %

Conclusion :

15 La composition réduit de manière significative les concentrations sanguines en mercure, en préventif comme en curatif.

20

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant au moins un hétéropolysaccharide et un composé choisi dans le groupe consistant en caroténoïdes et glucosinolate et/ou sulphoraphane et mélanges de ceux-ci.

5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le caroténoïde est le lycopène.

10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un hétéropolysaccharide, un caroténoïde, de préférence le lycopène, et du glucosinolate et/ou sulphoraphane.

15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'hétéropolysaccharide est un acide polygalacturonique ou un ester d'acide polygalacturonique.

20 5 . Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'acide polygalacturonique est une pectine.

25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un extrait végétal incluant l'un au moins des composés choisis dans le groupe hétéropolysaccharide, caroténoïde, glucosinolate et/ou sulphoraphane.

25 7.Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle comprend du brocoli ou un extrait de brocoli.

30 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu' elle est sous forme bicomposant et comprend en % :

- de 40 à 90, de préférence de 60 à 80 d'hétéropolysaccharide et
- de 10 à 60, de préférence de 20 à 40 d'extrait contenant du lycopène, ou
- de 10 à 60, de préférence de 20 à 40 d'extrait contenant glucosinolate et/ou sulphoraphane.

5

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est à trois composants et comprend en % :

- de 40 à 90, de préférence de 60 à 80 d'hétéropolysaccharide
- de 1 à 20, de préférence de 5 à 10 d'extrait contenant du caroténoïde, de préférence lycopène, et
- de 5 à 40, de préférence de 10 à 35 d'extrait contenant glucosinolate et/ou sulphoraphane.

10

10. Médicament comportant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15

11. Médicament selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend un excipient solide ou liquide adapté à une administration par voie orale.

20

12. Médicament selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce qu'il est destiné à piéger les métaux lourds et leurs radionucléides, notamment mercure.

25

13. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la préparation d'un médicament destiné à piéger les métaux lourds et leurs radionucléides.

14. Utilisation selon la revendication 13 pour la préparation d'un médicament destiné à piéger le mercure.

30

15. Produit de soin bucodentaire, comportant une composition selon l'une

quelconque des revendications 1 à 9 et un excipient cosmétique approprié.

16. Produit selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est sous forme de bain de douche, de dentifrice, ou de solution ou gel dentaire.

5

17. Produit cosmétique externe comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un excipient cosmétique approprié.

18. Produit diététique comportant une composition selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 9.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K7/48 A23L1/275 A23L1/308 A61K35/78 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 041 890 A (HOFFMANN-LA ROCHE) see claims 1,10,12,15 see page 2, line 42-50 ---	1,4,5, 10,11,18
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-396708 XP002071239 D.M.GRODZINSKII, A.M.LITOVCHENKO, V.P.SMERTYUK: "Non-alcoholic drink composition - contains sugar, apple juice, apricot puree, birch sap and sea-buckthorn, juice and has banana-melon aroma" & SU 1 706 531 B (UKR. SAD. ELITA SCI. NURCERY PRODN. ASSOC.), 23 January 1992 see abstract --- -/-	1,4-6, 10-13,18

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

11 January 1999

22/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE FSTA INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANFURT/MAIN, DE 97-1-02-a0017, M.Y.TAMOVA E.A.: "Binding ability of pectin as to lead and nickel under various conditions" XP002071238 see abstract	1,4,5, 13,18
X	& IZVESTIYA VYSSHIKH UCHEBNYKH ZAVEDENII, PISHCHEVAYA TEKHOLOGIYA, - 1996 ----	1-3
X	K.ZETELAKI-HORVATH: "cocktails prepared from enzymatically solubilized vegetables and fruits" ACTA ALIMENTARIA, vol. 15, no. 2, 1986, pages 151-162, XP002089637 see page 152 - page 154 see page 159 -----	1,4-6,18

Information on patent family members

Int'l. Application No

PCT/FR 98/02232

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB 1041890	A	BE	654925 A	28-04-1965
		CH	437995 A	
		DE	1210127 B	
		FR	4084 M	
		FR	1412841 A	29-12-1965
		NL	6412482 A,B	03-05-1965
		US	3436459 A	01-04-1969

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/02232

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 6 A61K7/48 A23L1/275 A23L1/308 A61K35/78 A61K45/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 6 A61K A23L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 1 041 890 A (HOFFMANN-LA ROCHE) voir revendications 1,10,12,15 voir page 2, ligne 42-50 ----	1,4,5, 10,11,18
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-396708 XP002071239 D.M.GRODZINSKII, A.M.LITOVCHENKO, V.P.SMERTYUK: "Non-alcoholic drink composition - contains sugar, apple juice, apricot puree, birch sap and sea-buckthorn, juice and has banana-melon aroma" & SU 1 706 531 B (UKR. SAD. ELITA SCI. NURCERY PRODN. ASSOC.), 23 janvier 1992 voir abrégé ---- -/-	1,4-6, 10-13,18

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11 janvier 1999

22/01/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peeters, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE FSTA INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANFURT/MAIN, DE 97-1-02-a0017, M.Y.TAMOVA E.A.: "Binding ability of pectin as to lead and nickel under various conditions" XP002071238 voir abrégé	1,4,5, 13,18
X	& IZVESTIYA VYSSHIKH UCHEBNYKH ZAVEDENII, PISHCHEVAYA TEKHOLOGIYA, - 1996 ----	1-3
X	K.ZETELAKI-HORVATH: "cocktails prepared from enzymatically solubilized vegetables and fruits" ACTA ALIMENTARIA, vol. 15, no. 2, 1986, pages 151-162, XP002089637 voir page 152 - page 154 voir page 159 -----	1,4-6,18

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 1041890 A		BE 654925 A CH 437995 A DE 1210127 B FR 4084 M FR 1412841 A NL 6412482 A,B US 3436459 A	28-04-1965 29-12-1965 03-05-1965 01-04-1969